

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10024234 A**(43) Date of publication of application: **27 . 01 . 98**

(51) Int. Cl. **B01J 23/10**  
**B01J 31/12**  
**C07B 61/00**  
**C07C221/00**  
**C07C225/16**  
**C07D211/86**  
**C07D213/08**  
**C07D221/16**  
**C07D221/18**  
**C07D491/048**

(21) Application number: **09053618**(22) Date of filing: **07 . 03 . 97**(30) Priority: **08 . 03 . 96 JP 08 52166**(71) Applicant: **KOBAYASHI OSAMU**(72) Inventor: **KOBAYASHI OSAMU****(54) FIXED LEWIS ACID CATALYST****(57) Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a fixed Lewis acid catalyst high in reaction rate and reaction yield, easy in recovery and reuse, having rare earth metal in an active center and produced by fixing on a polymer compound, and the producing method, a synthesis of an organic compound using the Lewis acid catalyst and a producing method an organic compound library.

**SOLUTION:** The fixed Lewis acid catalyst is produced by

allowing the polymer compound to react with the Lewis acid catalyst having the rare earth element as the active center to fix the Lewis acid catalyst on the polymer compound. The Lewis acid catalyst is expressed preferably by a general formula,  $MA_3$ . (wherein the formula, M represents the rare earth element. And a represents a group expressed by as general formula,  $C_nF_{2n+1}SO_3$  ((n)represents integers of 1-8) or a halogen atom).

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-24234

(43)公開日 平成10年(1998)1月27日

(51)Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 J 23/10			B 0 1 J 23/10	Z
31/12			31/12	Z
C 0 7 B 61/00	3 0 0		C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 C 221/00		7457-4H	C 0 7 C 221/00	
225/16		7457-4H	225/16	

審査請求 有 請求項の数14 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-53618

(22)出願日 平成9年(1997)3月7日

(31)優先権主張番号 特願平8-52166

(32)優先日 平8(1996)3月8日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 596032867

小林 修

東京都千代田区猿楽町1-6-6-702

(72)発明者 小林 修

東京都千代田区猿楽町1-6-6-702

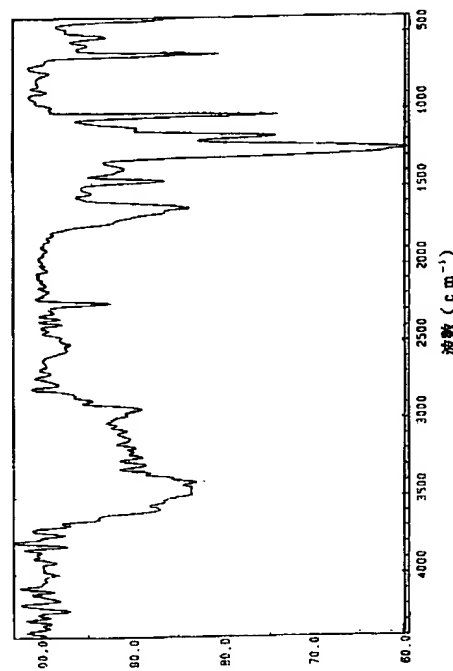
(74)代理人 弁理士 遠山 勉 (外2名)

(54)【発明の名称】 固定化ルイス酸触媒

(57)【要約】

【課題】 反応速度及び反応収率が高く、且つ回収・再使用が容易な触媒であって、希土類元素を活性中心に持ち高分子化合物に固定化した固定化ルイス酸触媒及びその製造方法、前記固定化ルイス酸触媒を用いた有機化合物の合成方法、並びに有機化合物ライブラリーの製造方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 高分子化合物と希土類元素を活性中心とするルイス酸触媒とを反応させ、前記ルイス酸触媒を高分子化合物に固定化して固定化ルイス酸触媒とする。また、出発原料を触媒の存在下に反応させて有機化合物を合成する方法、並びに有機化合物ライブラリーの製造方法において、触媒として前記固定化ルイス酸触媒を用いる。



(%) 実数値

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 高分子化合物と、前記高分子化合物に固定化された金属触媒とを含む固定化触媒であって、前記金属触媒が、希土類元素を活性中心とするルイス酸触媒である、固定化ルイス酸触媒。

【請求項 2】 前記高分子が、分子内にアミノ基及びカルボキシル基からなる群から選ばれる少なくとも 1 種の官能基を有する高分子化合物である、請求項 1 記載の固定化ルイス酸触媒。

【請求項 3】 前記高分子化合物が、アミノ基を含む側鎖を有するビニル重合体である、請求項 1 又は 2 記載の固定化ルイス酸触媒。

【請求項 4】 前記高分子化合物が、アミノ基の水素原子の少なくとも 1 つがトリフルオロメタンスルホニル基で置換されていてもよいポリアミノプロピレンである、請求項 1～3 のいずれかに記載の固定化ルイス酸触媒。

【請求項 5】 前記希土類元素が、スカンジウム (Sc)、イットリウム (Y)、ランタン (La)、セリウム (Ce)、プラセオジウム (Pr)、ネオジウム (Nd)、サマリウム (Sm)、ユーロピウム (Eu)、ガドリニウム (Gd)、テルビウム (Tb)、ジスプロシウム (Dy)、ホルミウム (Ho)、エルビウム (Er)、ツリウム (Tm)、イッテルビウム (Yb)、及びルテチウム (Lu) からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である、請求項 1～4 のいずれかに記載の固定化ルイス酸触媒。

【請求項 6】 高分子化合物と、下記一般式 (I) で表されるルイス酸とを反応させる工程を含む、請求項 1～5 のいずれかに記載の固定化ルイス酸触媒の製造方法。

【化 1】  $MA_n \cdots (I)$

[M は希土類元素を表す。A は一般式  $C_nF_{2n+1}SO$ 、(n = 1～8 の整数) で示される基またはハロゲン原子を表す。]

【請求項 7】 前記高分子化合物が、アミノ基の水素原子の少なくとも 1 つがトリフルオロメタンスルホニル基で置換されていてもよいポリ (アミノプロピレン) である、請求項 6 記載の固定化ルイス酸触媒の製造方法。

【請求項 8】 前記ルイス酸が、スカンジウムトリフルオロメタンスルホネート  $[Sc(CF_3SO_2)_3]$  である、請求項 6 記載の固定化ルイス酸触媒の製造方法。

【請求項 9】 出発原料を触媒の存在下に反応させて有機化合物を合成する方法において、前記触媒として請求項 1～5 のいずれかに記載の固定化ルイス酸触媒を用いることを特徴とする、有機化合物の合成方法。

【請求項 10】 溶媒に少なくとも一部溶解しているか又は膨潤している前記固定化ルイス酸触媒の存在下に出発原料を反応させて化合物を合成する反応工程と、前記反応工程における反応終了後に、前記固定化ルイス酸触媒を溶解しない貧溶媒を反応系に加えて前記固定化ルイス酸触媒を不溶化し、該不溶化した固定化ルイス酸触媒

を反応系から除去する触媒除去工程とを含む、請求項 9 記載の有機化合物の合成方法。

【請求項 11】 前記反応工程を、水溶液または含水溶媒を含む溶液中で行うことを特徴とする、請求項 9 又は 10 記載の有機化合物の合成方法。

【請求項 12】 前記有機化合物が、キノリン誘導体、ピリジン誘導体、β-アミノケトン誘導体、又はホモアリルアルコール誘導体である、請求項 9～11 のいずれかに記載の有機化合物の合成方法。

【請求項 13】 出発原料を触媒の存在下に反応させて、相互に共通する構造を有する有機化合物群からなる有機化合物ライブラリーを製造する方法において、前記触媒として請求項 1～5 のいずれかに記載の固定化ルイス酸触媒を用いることを特徴とする、有機化合物ライブラリーの製造方法。

【請求項 14】 前記有機化合物群が、キノリン誘導体群、ピリジン誘導体群、β-アミノケトン誘導体群、またはホモアリルアルコール誘導体群である、請求項 13 記載の有機化合物ライブラリーの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、高分子化合物に、希土類元素を活性中心とするルイス酸触媒を固定化した固定化ルイス酸触媒及びその製造方法、並びにそれを用いた有機化合物の合成方法、更には有機化合物ライブラリーの製造方法に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 従来、アルミニウム、ホウ素、スズ、チタンなどを活性中心に持つ種々のルイス酸触媒が、フリーデルクラフツ反応や、アルドール反応など数多くの有機合成反応に利用されてきた。また、近年では、希土類元素を活性中心に持つルイス酸触媒を用いた合成反応、特に、有機合成化学の中で重要な炭素-炭素結合形成反応において、高選択性や高収率をもたらすものが見いだされている。さらに、ルイス酸を用いる触媒反応は、通常、無水条件下で実施しなければならないが、希土類元素を活性中心に持つルイス酸触媒の中には、水溶液中で実施可能なスカンジウムトリフルオロメタンスルホネート  $(Sc(OTf)_3)$  (J. Org. Chem., 58 巻, 6958 頁, 1993 年) 等も知られている (「OTf」はトリフルオロメタンスルホニル基を表す。以下、同様)。

【0003】 このような触媒を用いた合成反応を実施した場合には、通常反応終了後に触媒を除去して生成物を単離する必要があり、また、触媒はしばしば高価であり回収が望ましいという事情もあるため、合成反応終了後は反応系からの触媒の分離操作が不可欠となるが、それらの操作は煩雑である。そこで、触媒を不溶化することによって、触媒の分離精製操作の簡便化やフローシステムへの応用が試みられている。このような触媒として、

ポリスチレンに担持された塩化アルミニウム触媒 (J. Am. Chem. Soc., 94巻, 9284頁, 1972年) が知られているが、希土類元素を活性中心に持つルイス酸触媒を高分子化した例は報告されていない。

【0004】また、このように触媒を高分子化合物に担持させて高分子化した場合、それと同種の触媒で低分子量のものと比較すると、反応収率や選択性が低下することが多い。すなわち、高分子に固定化した触媒は、反応終了後ろ過するだけで生成物と分離することができ、回収、再使用が容易であるという利点があるが、一方、不均一系反応のために反応速度が低下する等の問題が生じる場合がある。

【0005】一方、近年、医薬品等の開発においては、新規化合物の分子設計は、リード化合物と呼ばれる一群の代表的な構造をもつ化合物の分子を化学修飾したり発展させたりして行われているが、そのリード化合物の探索方法として、特定の構造や組成を有するあらゆる化合物をじゅうたん爆撃的にスクリーニングするハイスルーブット・スクリーニング法 (以下、HTSという。) が試みられている。また、このHTSにかかる大量の検体を、化合物ライブラリーとして供給するための手法の開発が求められている。

【0006】そのような化合物ライブラリーのの一つとして、キノリン構造を有する化合物群が考えられる。キノリン誘導体の合成法としては、アニリンとβ-ジカルボニル化合物との縮合による方法が一般的であるが、反応条件が過酷な上、出発原料が2成分であることから作製可能なライブラリーの内容が限られる。その点、ルイス酸触媒を利用したイミノ・ディールススーアルダー反応 (Synthesis, No. 9, 1995年, 1195~1201頁) では、反応条件が比較的温和である上、アニリン、アルデヒド、アルケンの3成分から様々なキノリン誘導体の合成が可能である点で、化合物ライブラリーの作製法としては有利である。しかしながら、効率的に化合物ライブラリーを作製するためには、触媒を高分子化するなどして反応後の操作を簡略化することが必要であるが、これまでに高分子触媒を用いたイミノ・ディールススーアルダー反応によるキノリン誘導体の合成法は、知られていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、希土類元素を活性中心に持ち、高い反応性を有する高分子化合物に固定化したルイス酸触媒及びその製造方法を提供することを課題とする。また、本発明は、前記固定化ルイス酸触媒を用いた有機化合物の合成方法、並びに有機化合物ライブラリーの製造方法を提供することを課題とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は、鋭意研究を重ねた結果、以下の構成によりその課題を解決することに成功した。すなわち本発明は、高分子化合物と、前記

高分子化合物に固定化された金属触媒とを含む固定化触媒であって、前記金属触媒が、希土類元素を活性中心とするルイス酸触媒である、固定化ルイス酸触媒に関するものである。

【0009】また、本発明は、高分子化合物と、下記一般式(I)で表されるルイス酸とを反応させる工程を含む前記固定化ルイス酸触媒の製造方法に関する。

【0010】

【化2】 $MA_n \cdots (I)$

[Mは希土類元素を表す。Aは一般式 $C_nF_{2n+1}SO$ 、(n=1~8の整数)で示される基またはハロゲン原子を表す。]

【0011】また、本発明は、出発原料を触媒の存在下に反応させて有機化合物を合成する方法において、前記触媒として前記固定化ルイス酸触媒を用いることを特徴とする有機化合物の合成方法に関する。

【0012】また、本発明は、出発原料を触媒の存在下に反応させて、相互に共通する構造を有する有機化合物群からなる有機化合物ライブラリーを製造する方法において、前記触媒として前記固定化ルイス酸触媒を用いることを特徴とする有機化合物ライブラリーの製造方法に関する。

【0013】本発明の固定化ルイス酸触媒は、均一系の触媒反応を可能とする一方において不均一系反応においても高い反応性を保つことができ、更に、反応終了後は固体として析出・分離させることができる新規な固定化触媒である。よって、本発明の固定化ルイス酸触媒を用いることにより、反応速度の低下を招くことなく高い収率で有機化合物の合成を行うことができ、且つ反応終了後は、ろ過によって容易に回収、再使用が可能となる。

【0014】このように、本発明によれば、簡便な操作で種々のルイス酸触媒反応を実施でき、有機化合物の合成、特に有機化合物ライブラリーの作製に有用である。具体的には、キノリン誘導体、ピリジン誘導体、ホモアリルアルコール誘導体、β-アミノケトン誘導体のライブラリーを提供することができる。さらに、本発明の固定化ルイス酸触媒は有機溶媒中のみならず、含水有機溶媒中あるいは水溶液中でもルイス酸触媒反応の実施が可能であり、応用性は極めて広い。

【0015】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を説明する。

【0016】(1)本発明の固定化ルイス酸触媒

本発明の触媒は、高分子化合物と、前記高分子化合物に固定化された金属触媒とを含む固定化触媒であって、前記金属触媒が、希土類元素を活性中心とするルイス酸触媒であることを特徴とする。

【0017】ここで、固定化とは、高分子化合物にルイス酸触媒が、分子間力、イオン結合、共有結合等の任意の方法により結合した状態をいい、いわば高分子化合物

を担体として、この担体表面にルイス酸触媒が担持された状態である。具体的には、ルイス酸触媒の活性中心となる希土類元素が、高分子化合物の分子内の官能基と結合することにより、前記ルイス酸触媒が高分子化合物に固定化される。

【0018】本発明において用いられる高分子化合物は、合成高分子あるいは天然高分子のいずれでもよく、その構造や分子量に特に制限はないが、有機化合物の合成の際に用いる反応溶媒への溶解性等を考慮し、出発原料や反応溶媒等に応じて適宜選択することが好ましい。例えば、本発明の固定化触媒を用いた有機化合物の合成において、不溶性の固定化触媒を用いて不均一系で触媒反応を行う場合には、分子量が小さいと触媒が溶解することがあるので、ある程度大きな分子量が好ましい。一方、触媒反応中は触媒を反応溶媒に溶解状態または半溶解状態で作用させ、反応終了後に貧溶媒を加えることにより析出させて溶液相から分離回収可能にするような場合には、反応溶媒に可溶であり貧溶媒に不溶となる構造を有する高分子化合物と溶媒との組み合わせを選択する必要がある。

【0019】このような点から、本発明で用いられる高分子化合物は、好ましくは、分子量としては1000から1000万程度までの間で選択可能である。また、高分子化合物の構造としては、分子内に希土類元素との結合点となる官能基、例えばアミノ基、カルボキシル基、エーテル基等の官能基を有するものであれば特に限定されない。好ましくはアミノ基及びカルボキシル基からなる群から選ばれる少なくとも1種の官能基を分子内に有する高分子化合物が用いられる。このような高分子化合物としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、スチレンジビニルベンゼン共重合体等のビニル系ポリマーを主鎖とし、これにアミノ基又はカルボキシル基を含む側鎖が結合した構造を有するビニル重合体等が挙げられる。具体的には、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリアクリルアミン、ポリアミノプロピレン、アミノ基含有スチレンジビニルベンゼン共重合体等が挙げられる。これらのうち特に好ましくは、ポリアミノプロピレン等のアミノ基を含む側鎖を有するビニル重合体である。

【0020】更に、このような高分子化合物中のアミノ基と希土類元素とが結合した構造を持つ固定化触媒の場合、アミノ基の水素原子を強い電子吸引性基で置換することにより、ルイス酸の触媒活性を高めることができる。このような目的に用いられる電子吸引性基としてはトリフルオロメタンスルホニル基、メタンスルホニル基、各種置換ベンゼンスルホニル基、トリフルオロアセチル基等を挙げることができる。従って、このような電子吸引基を有するポリアミノプロピレンに希土類元素を固定化させることが最も好ましい。

【0021】本発明において前記高分子化合物に固定化

される金属触媒は、希土類元素を活性中心とするルイス酸触媒であれば特に限定されないが、好ましくは、下記一般式(I)で表されるルイス酸が挙げられる。

【0022】

【化3】 $MA_n \cdots (I)$

【0023】ここで、式(I)中、Mは希土類元素を表す。また、Aは一般式 $C_nF_{2n+1}SO_3$  ( $n=1\sim 8$ の整数)で示される基またはハロゲン原子を表す。

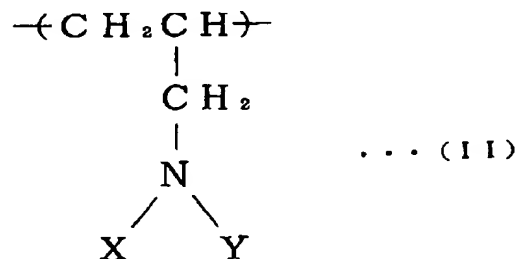
【0024】希土類元素としては、好ましくはスカンジウム(Sc)、イットリウム(Y)、ランタン(La)、セリウム(Ce)、プラセオジウム(Pr)、ネオジウム(Nd)、サマリウム(Sm)、ユーロピウム(Eu)、ガドリニウム(Gd)、テルビウム(Tb)、ジスプロシウム(Dy)、ホルミウム(Ho)、エルビウム(Er)、ツリウム(Tm)、イッテルビウム(Yb)、及びルテチウム(Lu)からなる群から選ばれる少なくとも1種が用いられる。

【0025】また、一般式 $C_nF_{2n+1}SO_3$  ( $n=1\sim 8$ の整数)で示される基としては、トリフルオロメタンスルホニル基(以下、「OTf」と略することがある。)、ノナフルオロブタンスルホニル基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

【0026】本発明の固定化ルイス酸触媒の代表的な一例としては、下記式(II)で表される繰返し単位を少なくとも含むビニル重合体が挙げられる。重合体中の繰返し単位全量に対する前記繰返し単位の含有割合は、好ましくは10~100%である。

【0027】

【化4】



【0028】[式(II)中、Xは水素原子又はトリフルオロメタンスルホニル基を表す。YはSc(OTf)を表す。]

【0029】本発明の固定化触媒中におけるルイス酸触媒の含有量は、固定化触媒全体に対する希土類元素の量として、0.001~50重量%、好ましくは0.01~5重量%である。

【0030】(2)本発明の固定化ルイス酸触媒の製造方法

本発明の固定化ルイス酸触媒の製造方法としては、高分子化合物にルイス酸触媒を導入する方法、及び、ルイス

酸触媒が結合した低分子化合物を高分子化する方法の、いずれも可能である。

【0031】高分子化合物にルイス酸触媒を導入する方法の場合は、高分子化合物と、前記一般式(I)で表されるルイス酸とを反応させる工程を含む方法により得ることができる。ここで使用する高分子化合物は、上述したとおり、合成高分子あるいは天然高分子のいずれでもよく、反応溶媒への溶解性等を考慮して、合成に用いる出発原料や反応溶媒等に応じて適宜選択することができる。

【0032】好ましくは、分子量としては、1000～1000万程度の間で選択可能である。また、高分子化合物の構造としては、分子内にアミノ基、カルボキシル基、エーテル基等の官能基を有するもの、好ましくはアミノ基及びカルボキシル基からなる群から選ばれる少なくとも1種の官能基を有する高分子化合物が用いられる。このような高分子化合物としては、具体的には、上述したポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリアクリルアミン、ポリアミノプロピレン、アミノ基含有スチレンジビニルベンゼン共重合体等が挙げられる。これらのうち、本発明で特に好ましく用いられるのは、ポリアミノプロピレン等のアミノ基を有するビニル重合体である。ここで、例えば、ポリアミノプロピレンは、ポリアクリロニトリルを、ボラン・ジメチルスルフィド等を用いて常法により還元することにより得られる。

【0033】更に、このような高分子化合物中のアミノ基と希土類元素とが結合した構造を持つ固定化触媒において、ルイス酸の触媒活性を高めるためにアミノ基の水素原子をトリフルオロメタンスルホニル基、メタンスルホニル基、各種置換ベンゼンスルホニル基、トリフルオロアセチル基等の電子吸引基で置換する場合は、高分子化合物中のアミノ基を、まず常法によりトリフルオロメタンスルホニル化、メタンスルホニル化、各種置換ベンゼンスルホニル化、トリフルオロアセチル化等の反応に供した後、対応するルイス酸と反応させることにより、所望の電子吸引基を導入することができる。

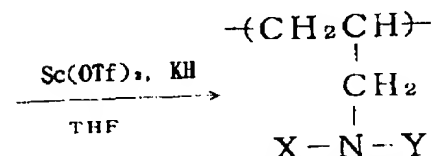
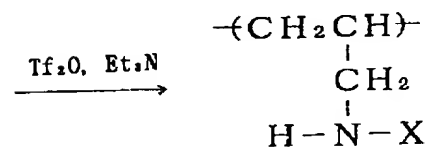
【0034】また、使用する前記一般式(I)で表されるルイス酸としては、好ましくは一般式M(C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (M=希土類元素、n=1～8の整数)で表される希土類元素のフルオロアルキルスルホン酸塩又は希土類元素のハロゲン化物等が挙げられる。具体的には、スカンジウムのトリフルオロメタンスルホン酸塩[Sc(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;以下、「Sc(OTf)<sub>3</sub>」と略すことがある。]、Y(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、La(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Ce(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Pr(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Nd(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Sm(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Eu(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Gd(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Tb(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Dy(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Ho(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Er(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Tm(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Yb(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Lu(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Sc(C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>SO

)<sub>3</sub>、ScF<sub>3</sub>、YF<sub>3</sub>、LaF<sub>3</sub>、CeF<sub>3</sub>、PrF<sub>3</sub>、NdF<sub>3</sub>、SmF<sub>3</sub>、EuF<sub>3</sub>、GdF<sub>3</sub>、TbF<sub>3</sub>、DyF<sub>3</sub>、HoF<sub>3</sub>、ErF<sub>3</sub>、TmF<sub>3</sub>、YbF<sub>3</sub>、LuF<sub>3</sub>、ScBr<sub>3</sub>、YBr<sub>3</sub>、LaBr<sub>3</sub>、CeBr<sub>3</sub>、PrBr<sub>3</sub>、NdBr<sub>3</sub>、SmBr<sub>3</sub>、EuBr<sub>3</sub>、GdBr<sub>3</sub>、TbBr<sub>3</sub>、DyBr<sub>3</sub>、HoBr<sub>3</sub>、ErBr<sub>3</sub>、TmBr<sub>3</sub>、YbBr<sub>3</sub>、LuBr<sub>3</sub>、ScCl<sub>3</sub>、YCl<sub>3</sub>、LaCl<sub>3</sub>、CeCl<sub>3</sub>、PrCl<sub>3</sub>、NdCl<sub>3</sub>、SmCl<sub>3</sub>、EuCl<sub>3</sub>、GdCl<sub>3</sub>、TbCl<sub>3</sub>、DyCl<sub>3</sub>、HoCl<sub>3</sub>、ErCl<sub>3</sub>、TmCl<sub>3</sub>、YbCl<sub>3</sub>、LuCl<sub>3</sub>等が挙げられる。

【0035】前記反応工程で用いるルイス酸触媒の量は、高分子化合物中の希土類元素との結合基に対して0.1～20当量、好ましくは0.2～5当量である。また、前記反応工程は有機溶中、塩基の存在下で行うのが好ましい。用いる有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、アセトニトリル等が好ましい。また、塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物を使用することができる。反応温度は特に限定されないが、好ましくは0～80℃の範囲であり、具体的には室温付近で実施することができる。本発明の固定化ルイス酸触媒の代表的な製造方法について、その反応式を以下に示す。

【0036】

【化5】



【0037】[式中、X及びYは前記式(II)におけるのと同義である。]

【0038】ルイス酸触媒が結合した低分子化合物を高分子化する方法により本発明の固定化ルイス酸触媒を製造する場合は、二重結合などの付加重合可能な重合性基を分子内に有し且つアミノ基又はカルボキシル基を介してルイス酸触媒が結合した低分子量ビニル化合物を予め用意し、これを重合する方法、及び、ルイス酸触媒が結

合した低分子化合物と前記低分子化合物と結合可能な官能基を有する高分子化合物とをジスルフィド結合、アミド結合、エステル結合等を介して結合させる方法等のいずれもが可能であり、これらは公知の方法によって実施することができる。ここで、二重結合などの付加重合可能な重合性基を分子内に有し且つアミノ基又はカルボキシル基を介してルイス酸触媒が結合した低分子量ビニル化合物としては、アリルアミンに電子吸引機を結合させて更にスカンジウムトリフルオロメタンスルホネートを導入した化合物  $[\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{OTf})\text{Sc}(\text{OTf})_2]$  等が挙げられる。

【0039】(3) 本発明の有機化合物の合成方法  
本発明の有機化合物の合成方法は、出発原料を触媒の存在下に反応させて有機化合物を合成する方法において、前記触媒として本発明の上述した固定化ルイス酸触媒を用いることを特徴とする。

【0040】本発明の有機化合物の合成方法は、前記固定化ルイス酸触媒を用いるものであれば特に限定されず、例えば前記固定化触媒が溶解しない反応溶媒を用いた不均一系反応による合成方法、前記固定化触媒が溶解する反応溶媒を用いた均一系反応による合成方法等が考えられる。より好ましくは、反応速度がより速く、収率が高いなどの利点を得られる可能性があることから、前記固定化ルイス酸触媒を、反応溶媒に少なくとも一部溶解しているか又は膨潤している状態で用いる合成方法が挙げられる。

【0041】具体的には、溶媒に少なくとも一部溶解しているか又は膨潤している前記固定化ルイス酸触媒の存在下に出発原料を反応させて化合物を合成する反応工程、及び前記反応工程における反応終了後に、前記固定化ルイス酸触媒を溶解しない貧溶媒を反応系に加えて前記固定化ルイス酸触媒を不溶化し、該不溶化した固定化ルイス酸触媒を反応系から除去する触媒除去工程とを含む合成方法が好ましく用いられる。すなわち、本発明の高分子化合物に固定化されたルイス酸触媒は、反応溶媒を適宜選択することにより、反応溶媒に少なくとも一部溶解しているか又は膨潤している状態で合成反応に供することができる。そして、触媒反応中は反応溶媒に溶解状態または半溶解状態で反応に作用し、反応終了後は貧溶媒を反応系に加えて不溶化し、析出させることにより、該反応系の溶液相から容易に分離回収することができる。

【0042】このような高分子化合物—ルイス酸触媒—反応溶媒—貧溶媒の組み合わせとしては、ポリ(アミノプロピレン)— $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ —アセトニトリル—ヘキサン等があげられる。

【0043】また、ルイス酸触媒を用いた従来の触媒反応では、無水溶媒を使用する必要があるが、本発明の固定化ルイス酸触媒は、水溶液中でも触媒活性を失わない。このため、本発明の固定化ルイス酸触媒は、水溶液

又は含水溶媒を含む溶液中で用いることができ、例えば糖類のような水溶性化合物を、誘導体化せずに水溶液中で直接ルイス酸触媒反応に供することができる。このような合成反応の例としては、カルボニル化合物とテトラアリルスズとからのホモアリルアルコールの合成があげられる。この場合にも、固定化ルイス酸触媒が水溶液または含水溶媒を含む溶液中で溶解またはゲル化した状態で触媒反応を実施し、反応後にアルコールのような貧溶媒を加えることにより前記触媒を析出させて除去しうる反応系を設定することによって、より効果的な触媒反応の実施が可能である。かかる目的に使用する固定化ルイス酸触媒の調製法としては、水溶性高分子にルイス酸触媒を固定化しても、また非水溶性高分子ルイス酸触媒を硫酸化するなどして水溶性に変換しても良い。

【0044】本発明の固定化ルイス酸触媒を用いた合成方法で合成できる有機化合物としては、キノリン誘導体、ピリジン誘導体、 $\beta$ -アミノケトン誘導体、及び上述したホモアリルアルコール誘導体等が挙げられる。このような合成方法における触媒反応の実施にあたっては、目的に応じて触媒の種類や反応条件を適宜選択することが好ましい。

【0045】例えば、イミノ・ディールス—アルダー反応によるキノリン誘導体の合成では、例えばアニリン、アルデヒド、アルケンの3成分をモル比1:1:1で、またはアニリンとアルデヒドから誘導されるイミンとアルケンの2成分をモル比1:1で、固定化ルイス酸触媒の存在下、反応させる。この場合、アニリンの構造に制限はなく、例えばp-クロロアニリン等が使用できる。また、アルデヒドとしては芳香族アルデヒド、複素環アルデヒド、又はフェニルグリオキサール等の各種グリオキサール類等が、またアルケンとしてはシクロペンタジエン、メチルインデン、ビニルスルフィド、ビニルエーテル、アルキニルスルフィド等が良い結果を与える。

【0046】使用する触媒の量は、基質、具体的にはアルデヒドのモル数に対して希土類元素のモル数で0.1%~100%、好ましくは1%~20%である。反応溶媒にはアセトニトリル、塩化メチレン等を用いることができるが、固定化ルイス酸触媒を溶解または膨潤させる性質を持つものが好ましい。具体的には、塩化メチレン—アセトニトリル混合溶媒等が挙げられる。また、水—テトラヒドロフラン混合溶媒を用いることもできる。

【0047】反応温度は-80℃~150℃までの間で任意であるが、一般的には0℃~60℃付近が好ましい。反応時間は1時間から48時間の間で任意であるが、好ましくは反応の進行を薄層クロマトグラフィー等で確認する。反応終了後は固定化ルイス酸触媒を遠心分離または濾過で除去するが、前記触媒が溶解または膨潤している場合は、貧溶媒を加えることにより固定化ルイス酸触媒を析出させて遠心分離または濾過で除去することが可能となる。この場合の貧溶媒としては、反応溶媒

10

20

30

40

50



と混和し、且つ固定化ルイス酸触媒を溶解しない性質を合わせ持つものが好ましく、例えばヘキサン、石油エーテル等が挙げられる。

【0048】このような操作で固定化ルイス酸触媒を分離した後の溶液中には、目的物とするキノリン誘導体が高純度で含まれる。この際回収された触媒は再使用が可能である。

【0049】本固定化ルイス酸触媒は、前記のイミノ・ディールス・アルダー反応によるキノリン誘導体等の合成以外にも、上述したように、ピリジン誘導体の合成、カルボニル化合物とテトラアルシルズからのホモアリールアルコール又はその誘導体の合成、イミンとシリルエノールエーテルからβ-アミノケトンの合成等、希土類元素を活性中心に含むルイス酸触媒を用いる反応に広く利用可能である。ピリジン誘導体の合成においては、出発原料としては、ベンズアルデヒドと4-メトキシ-2-トリメチルシロキシ-1, 3-ブタジエンとの組み合わせ等が用いられる。

【0050】また、反応溶媒としては塩化メチレン・アセトニトリル混合溶媒等、貧溶媒としてはヘキサン等が用いられる。β-アミノケトン誘導体の合成においては、出発原料としては、ベンズアルデヒドとp-クロロアニリンとプロピオフェノン由来のシリルエノールエーテル又はエチルビニルエーテルとの組み合わせが用いられる。また、反応溶媒としては塩化メチレン・アセトニトリル混合溶媒等、貧溶媒としてはヘキサン等が用いられる。

【0051】(4) 本発明の有機化合物ライブラリーの製造方法

本発明の有機化合物ライブラリーの製造方法は、出発原料を触媒の存在下に反応させて、共通する構造を有する有機化合物群からなる有機化合物ライブラリーを合成する方法において、触媒として本発明の前記固定化ルイス酸触媒を用いることを特徴とする。

【0052】相互に共通する構造を有する複数の有機化合物を含む有機化合物群からなる有機化合物ライブラリーは、新薬等の開発において、リード化合物の探索方法として、特定の構造や組成を有する多くの化合物をスクリーニングするHTSにかかる大量の検体を供給するのに用いることができる。通常、HTSでは、膨大な量の実験を高速且つ低コストに実施するために、微量合成・分析を全自動で行うロボットが利用されているが、本発明の固定化ルイス酸触媒を用いた合成反応は、触媒の除去操作などの簡便さからロボット化、自動化が容易であり、このような有機化合物ライブラリーの作製に適している。特に、前記のイミノ・ディールス・アルダー反応によるキノリン誘導体等の合成のように、単純な構造の構成成分から目的物質を構築できるような反応においては、原理的に数万から数十万種類のサンプルから成るライブラリーの作製が可能である。

【0053】また、通常の有機化合物ライブラリーの製造方法がミリグラム単位での生成物を得る方法であるのに対して、本方法を用いた有機化合物ライブラリーの製造においては、固定化物が触媒であるためグラム単位の生成物を得ることが可能である。

【0054】本発明の方法で製造できる有機化合物ライブラリーとしては、キノリン誘導体群、ピリジン誘導体群、β-アミノケトン誘導体群、ホモアリールアルコール誘導体群が挙げられる。これらの有機化合物群の合成に用いられる出発原料としては、前記有機化合物の合成方法で述べたものと同様の原料を用いることができる。また、反応溶媒、反応条件等も前記有機化合物の合成方法におけるのと同様である。

【0055】自動化の方法としては、現在自動化が進んでいるペプチド合成の原理などが利用可能である。すなわち、フィルターを備えた反応容器中で触媒と反応成分を溶媒と共に振とうまたは超音波照射などにより混同し、反応後は必要に応じて貧溶媒を加えた、不溶性の固定化ルイス酸触媒を吸引または加圧濾す。濾液をそのままライブラリーとしてすることも可能であるが、必要に応じて水で洗浄し、濃縮後ライブラリーとすると、より高品質のライブラリーが作製できる。

【0056】

【実施例】以下に、本発明の実施例を説明する。なお、実施例において、各種の物性は以下の機器および方法で測定した。

【0057】(1) NMRスペクトル: Jeol JNM-GX270 FT-NMR (日本電子(株)製)を使用して測定した(溶媒はCDCl<sub>3</sub>)。

【0058】(2) IRスペクトル: Horiba FT-300 spectrometer ((株)堀場製作所製)を使用して測定した。

【0059】(3) 固定化ルイス酸触媒中の希土類元素の含量: 元素分析およびICP発光法より算出した。

【0060】

【実施例1】

<トリフルオロメタンスルホン化ポリ(アミノプロピレン)に固定化されたスカンジウム触媒(化合物1)の調製> ポリアクリロニトリル(1.13g: アルドリッチ社製、製品番号18,131-5)を、ボラン・ジメチルスルフィド(BH<sub>3</sub>・SMe<sub>2</sub>, 6.8ml)を用いて常法により還元し、ポリ(アミノプロピレン)を得た(収量: 1.12g)。図1に得られたポリ(アミノプロピレン)のIRスペクトルを示す。このポリ(アミノプロピレン)(1.21mg)をジクロロエタン(5ml)に溶解し、-20℃でトリエチルアミン(0.64g、3当量)とトリフルオロメタンスルホン酸無水物(Tf<sub>2</sub>O, 1.79g、3当量)を加え、60℃で10時間攪拌した。生成物を濾取した後、水、ジオキサン、エーテルで順次洗浄し、さらに減圧下乾燥することにより、トリフルオロメタンスルホン化ポリ(アミノプロ

ロピレン)を得た。(収量: 154 mg)  
高分子中のアミノ基へのトリフルオロメタンスルホニル基の導入率をIRにより求めた。図2に得られたトリフルオロメタンスルホニル化ポリ(アミノプロピレン)のIRスペクトルを示す。

【0061】このトリフルオロメタンスルホニル化ポリ(アミノプロピレン)(154 mg)と水素化カリウム(40 mg)とをテトラヒドロフラン(3 ml)に浸し、30分間攪拌した。引き続きSc(OTf)<sub>3</sub>(1.0 g)を加え、室温で48時間攪拌した。濾取した後、水、ジオキサン、エーテルで洗浄、減圧乾燥することにより、トリフルオロメタンスルホニル化ポリ(アミノプロピレン)に固定化されたスカンジウム触媒(化合物1)を得た。(収量: 488 mg)

化合物1中のスカンジウムの導入率(含有量)は、ICP発光分析および未反応のSc(OTf)<sub>3</sub>の量により求めた。(Sc含有量: 0.9%、元素分析値: C、23.51%; H、3.62%; N、3.33%)

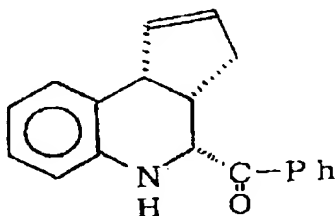
#### 【0062】

##### 【実施例2】

<化合物1を用いたキノリン誘導体の合成(1): キノリン誘導体2の合成>化合物1(56 mg)、フェニルグリオキサール(0.4 mmol)、アニリン(0.4 mmol)、及びシクロペンタジエン(0.4 mmol)を、塩化メチレン-アセトニトリル混合溶媒(2:1) 2.4 ml中、室温で21時間攪拌した。反応終了後、貧溶媒としてヘキサンを加え、不溶化した化合物1を濾過して回収した。残りの溶液を常法に従って単離精製したところ、下記式(化6)で表される化合物2を得た(収率90%)。生成物の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを図3に、<sup>13</sup>C-NMRスペクトルを図4に示す。

#### 【0063】

##### 【化6】



2

【0064】[式化6中、Phはフェニル基を表す。]

#### 【0065】

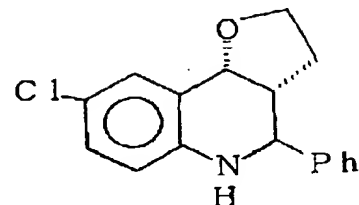
##### 【実施例3】

<化合物1を用いたキノリン誘導体の合成(2): キノリン誘導体3の合成>フェニルグリオキサール、アニリン、シクロペンタジエンに代えてベンズアルデヒド、p-クロロアニリン、シクロペンタジエンを用い、実施例2と同様の反応を実施したところ、下記式で表されるキ

ノリン誘導体3を得た(収率83%)。生成物の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを図5に、<sup>13</sup>C-NMRスペクトルを図6に示す。

#### 【0066】

##### 【化7】



3

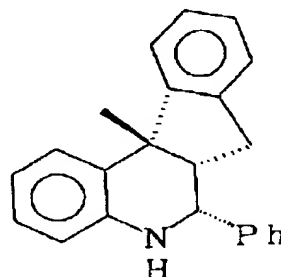
#### 【0067】

##### 【実施例4】

<化合物1を用いたキノリン誘導体の合成(3): キノリン誘導体4の合成>フェニルグリオキサール、シクロペンタジエンに代えてベンズアルデヒド、メチルインデンを用い、実施例2と同様の反応を実施したところ、下記式で表されるキノリン誘導体4を得た(収率96%)。生成物の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを図7に、<sup>13</sup>C-NMRスペクトルを図8に示す。

#### 【0068】

##### 【化8】



4

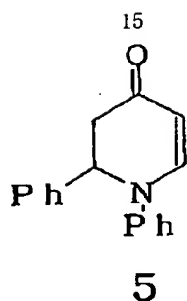
#### 【0069】

##### 【実施例5】

<化合物1を用いたピリジン誘導体の合成(1): ピリジン誘導体5の合成>フェニルグリオキサール及びシクロペンタジエンに代えてベンズアルデヒド及び4-メトキシ-2-トリメチルシロキシ-1,3-ブタジエンを用い、実施例2と同様の反応を実施したところ、下記式で表されるピリジン誘導体5を得た(収率60%)。生成物の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを図9に示す。

#### 【0070】

##### 【化9】



【0071】

【実施例6】

<化合物1を用いた含水有機溶媒中でのキノリン誘導体の合成(1):キノリン誘導体2の合成>実施例2で用いた溶媒に代えて水-テトラヒドロフラン混合溶媒(1:4)を用いた他は、実施例2と同様の反応を実施したところ、前記実施例2で得られたものと同様のキノリン誘導体2を得た(収率90%)。

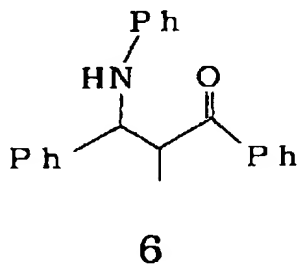
【0072】

【実施例7】

<化合物1を用いたβ-アミノケトン誘導体の合成(1):β-アミノケトン誘導体6の合成>化合物1(56mg)、ベンズアルデヒド(0.4mmol)、p-クロロアニリン(0.4mmol)、プロピオフェノン由来のシリルエノールエーテル、(0.4mmol)を用いた他は、実施例2と同様にして反応を実施したところ、下記式で表されるβ-アミノケトン誘導体6を得た(収率80%)。生成物の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを図10に、<sup>13</sup>C-NMRスペクトルを図11に示す。

【0073】

【化10】



\*【0074】

【発明の効果】本発明の固定化ルイス酸触媒は、反応速度を低下させることなく高収率で有機化合物を合成することができ、且つ反応終了後に再び固体として析出させることにより、ろ過するだけで生成物と分離することが可能であり、回収・再使用が容易である。よって、簡便な操作で種々のルイス酸触媒反応を実施でき、特に有機化合物ライブラリーの作製に有用である。

【図面の簡単な説明】

10 【図1】 実施例1で得られたポリ(アミノプロピレン)のIRスペクトル図である。

【図2】 実施例1で得られたトリフルオロメタンスルホン化-ポリ(アミノプロピレン)のIRスペクトル図である。

【図3】 実施例2で得られたキノリン誘導体2の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル図である。

【図4】 実施例2で得られたキノリン誘導体2の<sup>13</sup>C-NMRスペクトル図である。

20 【図5】 実施例3で得られたキノリン誘導体3の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル図である。

【図6】 実施例3で得られたキノリン誘導体3の<sup>13</sup>C-NMRスペクトル図である。

【図7】 実施例4で得られたキノリン誘導体4の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル図である。

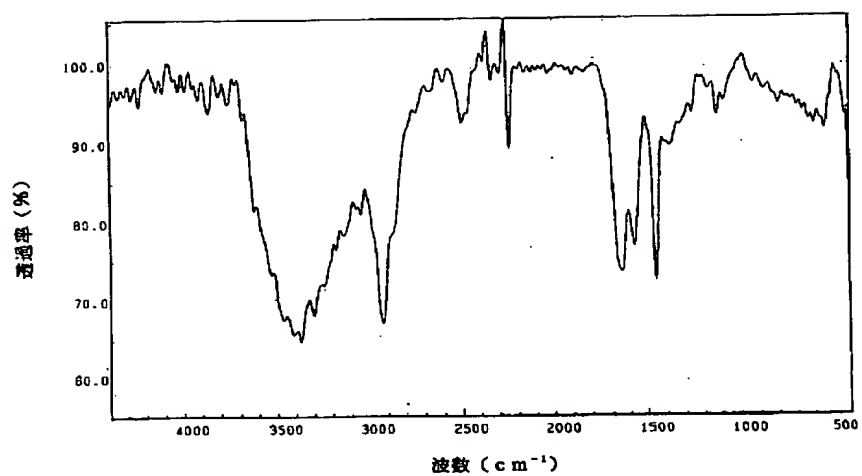
【図8】 実施例4で得られたキノリン誘導体4の<sup>13</sup>C-NMRスペクトル図である。

【図9】 実施例5で得られたピリジン誘導体5の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル図である。

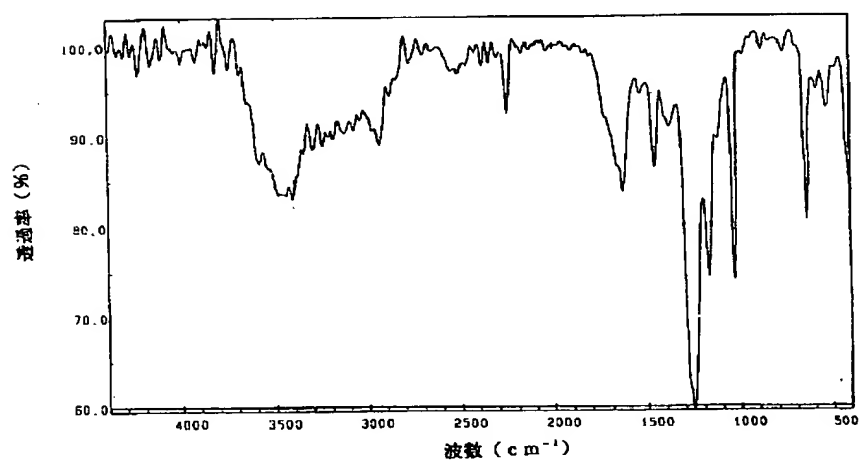
\* 30 【図10】 実施例7で得られたβ-アミノケトン誘導体6の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル図である。

【図11】 実施例7で得られたβ-アミノケトン誘導体6の<sup>13</sup>C-NMRスペクトル図である。

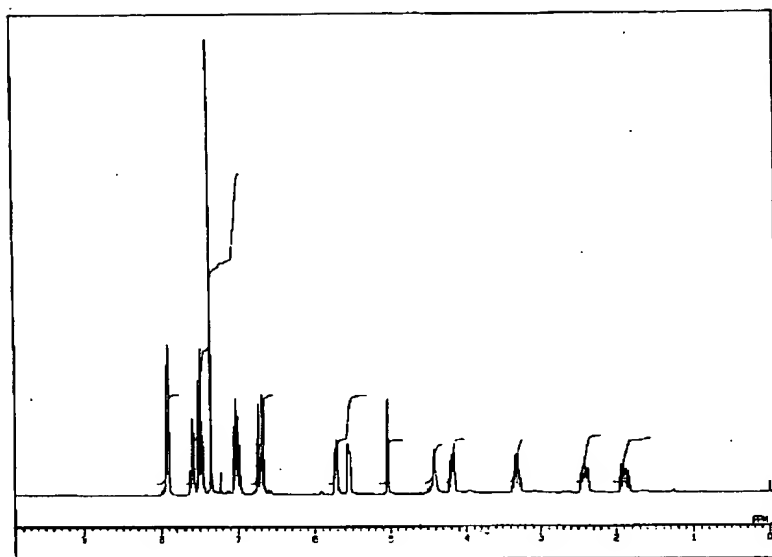
【図 1】



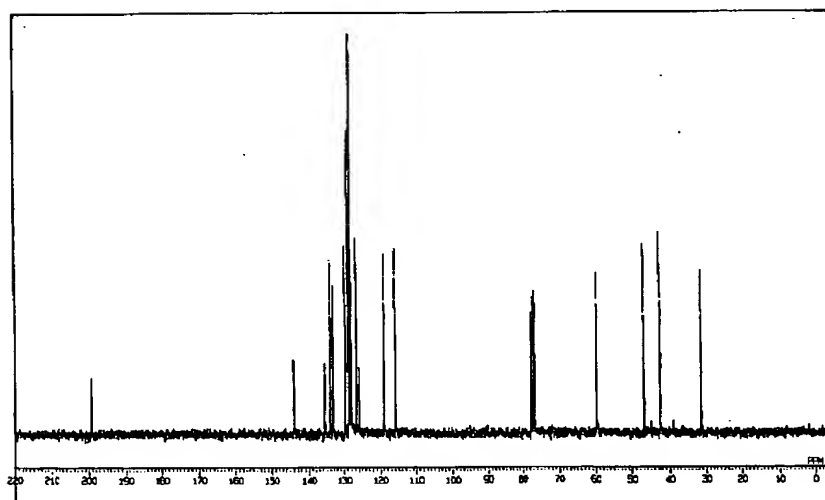
【図 2】



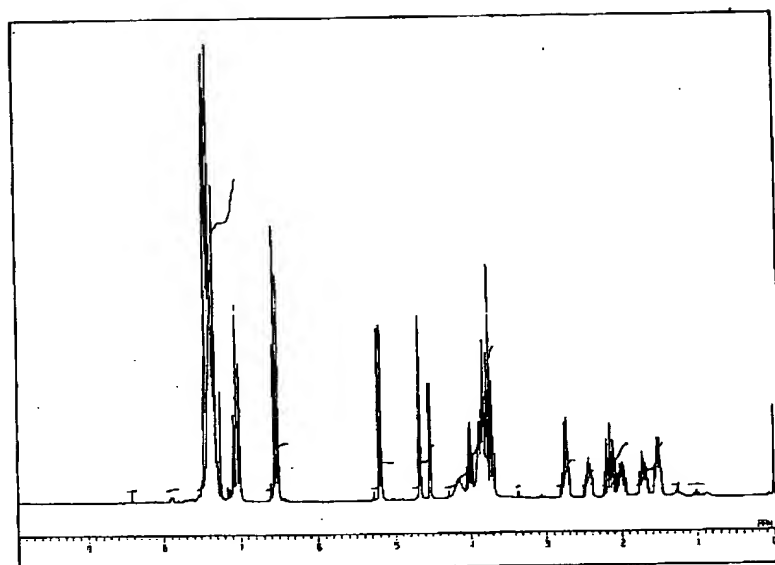
【図3】



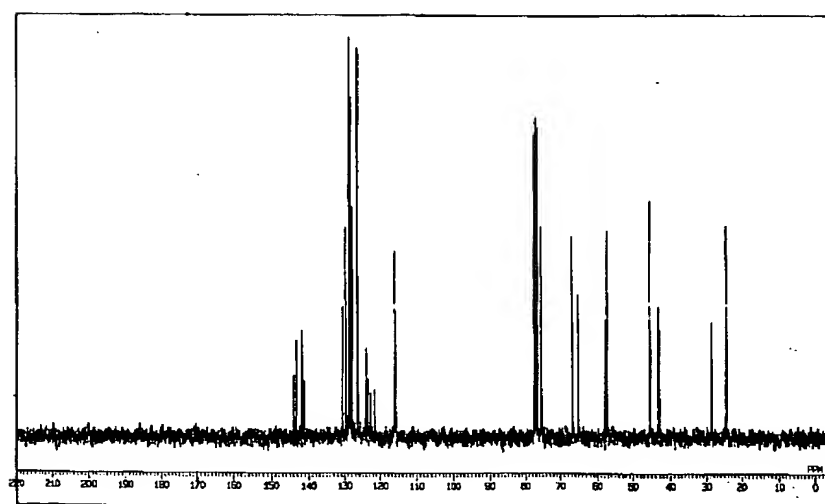
【図4】



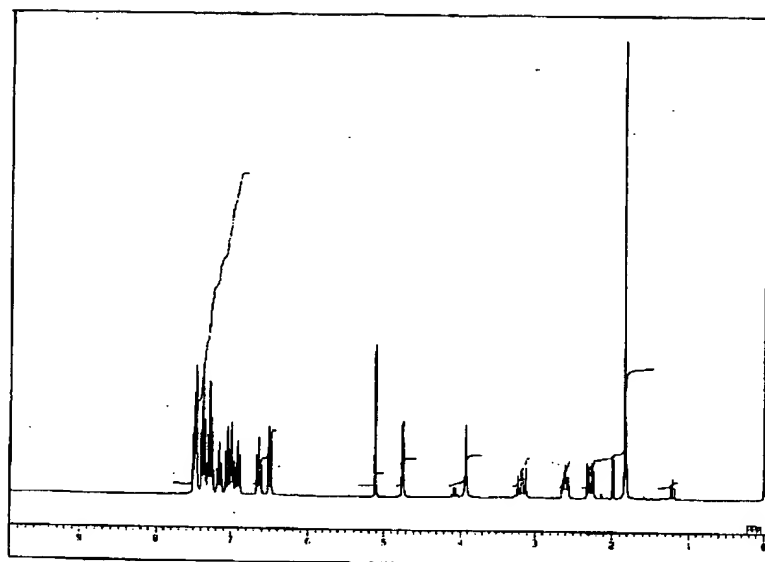
【図 5】



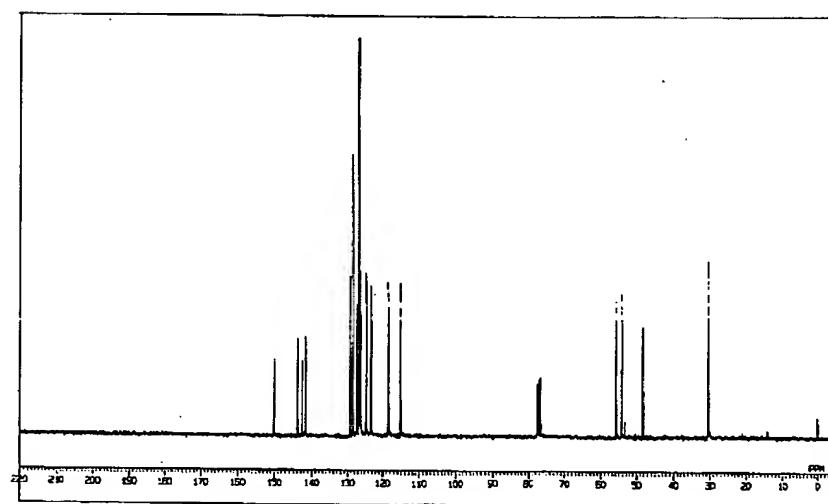
【図 6】



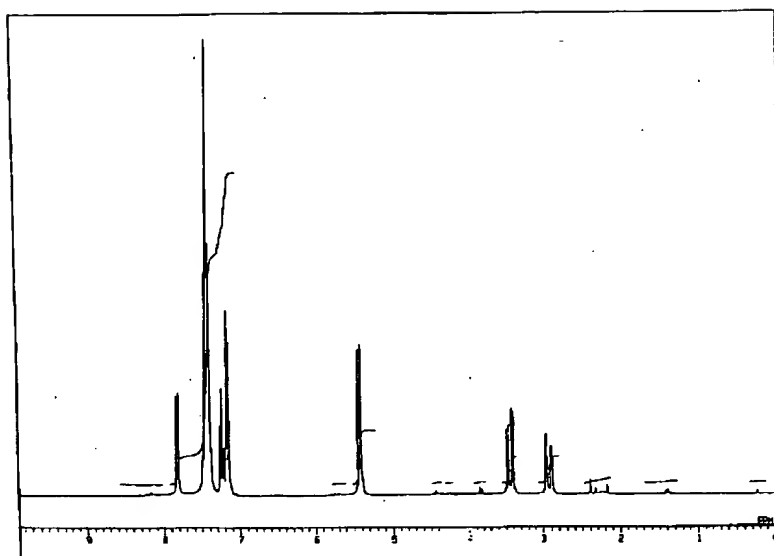
【図7】



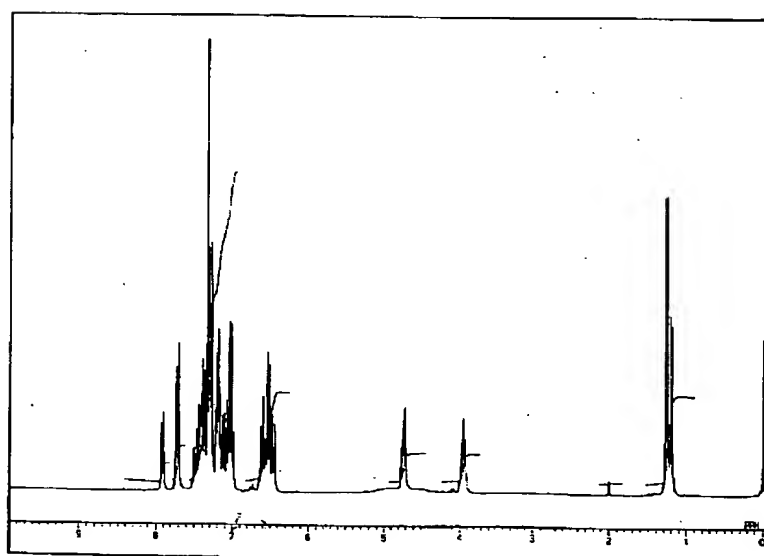
【図8】



【図9】

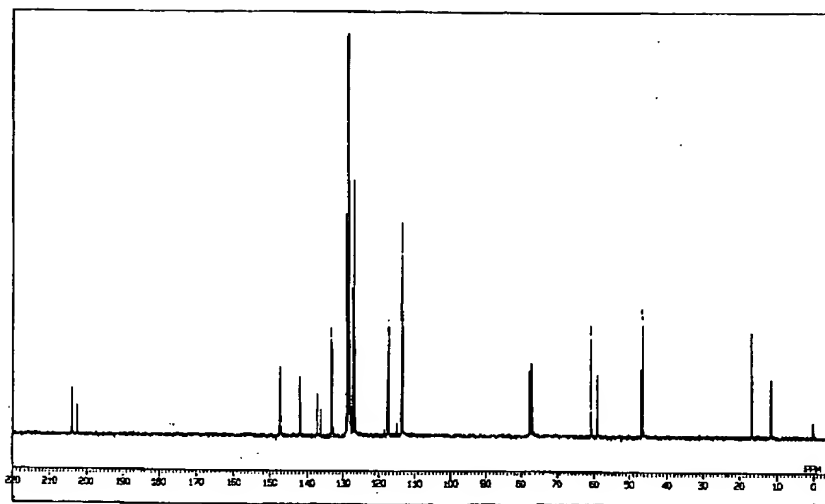


【図10】





【図 1 1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/86			C 0 7 D 211/86	
213/08			213/08	
221/16			221/16	
221/18			221/18	
491/048			491/048	